

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/66</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/59599 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. November 1999 (25.11.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/03241 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Mai 1999 (11.05.99) (30) Prioritätsdaten: 198 22 509.1 19. Mai 1998 (19.05.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MED- MARK PHARMA GMBH [DE/DE]; Keltensring 17, D-82041 Oberhaching (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NAGLER, Apollonia [DE/DE]; Wilhelm-Keim-Strasse 6, D-82031 Grünwald (DE). (74) Anwälte: WEICKMANN, H. usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p> <p>Best Available Copy</p>
<p>(54) Title: EDELFOSIN FOR THE TREATMENT OF BRAIN TUMOURS (54) Bezeichnung: EDELFOSIN ZUR BEHANDLUNG VON HIRNTUMOREN (57) Abstract The invention relates to octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholine (Edelfosin), which is suitable for the treatment of brain tumours and can therefore be used to produce a drug for the treatment of brain tumours which can also be administered orally. (57) Zusammenfassung Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholin (Edelfosin) ist zur Behandlung von Hirntumoren geeignet und kann daher zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Hirntumoren verwendet werden, welches auch oral verabreicht werden kann.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Edelfosin zur Behandlung von Hirntumoren

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Edelfosin (INN; 1-Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholin, häufig auch als ET18OCH3 bezeichnet) zur Behandlung von primären und sekundären Hirntumoren ausgehend von soliden und nicht-soliden Tumoren.

10

Die Dauerheilung eines malignen Hirntumors ist nach heutigem Wissensstand nicht möglich, d.h. es gibt für maligne Gliome derzeit keine kurativen Therapieansätze. Grundsätzlich wird eine individuelle Behandlung unter Berücksichtigung evtl. Funktionseinbußen durch operative Maßnahmen angestrebt und eine Verlängerung der Überlebenszeit bei bestmöglicher Lebensqualität.

15

Die Inzidenz von Hirntumoren ist nach wie vor steigend und umso ausgeprägter, je älter die Menschen sind. So erkrankten z.B. durchschnittlich 1.8/ 100.000 Personen im Alter von 15 - 24 Jahren, aber rd. 18.4/ 100.000 im Alter von 65 - 79 Jahren. Der Alterspeak liegt zwischen 55 und 73 Jahren, wobei in den letzten Jahren zunehmend mehr jugendliche Patienten mit Glioblastomen erfasst werden. In Deutschland erkrankten jährlich ca. 7.000 Menschen an einem primären Hirntumor, von denen der größte Teil innerhalb des 1. Jahres verstirbt. Trotz Operation und Bestrahlung leben die Menschen im Durchschnitt nur noch elf Monate. Dann hat sich der Tumor so stark vergrößert und sind so große Mengen Flüssigkeiten ausgetreten, dass der Hirnstamm gequetscht wird und lebenswichtige Funktionen aussetzen.

20

25

30

Die am häufigsten auftretenden Tumoren nehmen ihren Ausgang von Astrozyten, Ependymozyten sowie Oligodendrozyten. Die Prognose von

- 2 -

Hirntumoren ist prinzipiell schlecht. Maligne Gliome sind die am weitesten verbreiteten Hirntumore, von denen wiederum das Glioblastoma multiforme und das anaplastische Astrozytom, die zusammen rd. 80% aller malignen Gliome ausmachen, die schlechteste Prognose haben. Ausgerechnet bei diesen Tumoren ist häufig nur eine Teilresektion möglich.

Die derzeit verfügbaren nicht-operativen Therapiemöglichkeiten - Bestrahlung und Chemotherapie - sind ausnahmslos mit z.T. schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden, was besonders für chemotherapeutische Therapieansätze bei einer immer älter werdenden Bevölkerung mit Mehrfacherkrankungen einen limitierenden Faktor darstellt.

Eines der Hauptprobleme aber ist die Tatsache, dass auch oder trotz Anwendung von aggressiven Therapieschemata die Rezidivierung dieser Tumore unvermeidbar ist. Eine Dauertherapie mit Chemotherapeutika ist aufgrund der Toxizität dieser Substanzen nicht möglich, eine wiederholte Anwendung nicht sinnvoll, da die Ansprechraten dann gegen null tendieren. Die Grenze der Strahlenbelastung ist ebenso relativ schnell erreicht, will man bereits den Primärtumor effektiv behandeln. So sieht man sich auch heute noch einer Situation gegenüber, in der nach Abschluss der ersten Therapieregime "abgewartet" werden muss, bis ein erneutes Rezidiv entstanden ist. Daran kann auch eine noch so engmaschige Kontrolle nichts ändern.

Prinzipiell werden primäre Hirntumore als Tumoren eingestuft, für die es auch heute noch keine kurativen, effektiven Therapieansätze gibt. In Italien wurden in einer jüngsten Entscheidung die malignen Gliome gar als "orphan drug"-Indikation eingestuft, weil wirksame Therapieansätze fehlen. Dazu kommt, dass von jährlich weltweit ca. 2.000.000 berichteten Krebserkrankungen rund 800.000 - das sind 40% - à priori chemotherapieresistent sind, echte Therapiealternativen somit auch heute noch dringender denn je notwendig sind.

- 3 -

Derzeit verwendete Therapieansätze

Maligne Hirntumore zählen zu den bösartigsten Tumoren überhaupt; ihre Prognose ist infaust. Selbst mit einer Kombination von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie beträgt die Überlebenszeit ab Zeitpunkt
5 Diagnose bei Patienten mit hochgradig differenzierten Gliomen i.d.R. weniger als 1 Jahr.

Die operative Entfernung eines malignen Tumors mit totaler Tumorentfernung, d.h. mit kurativer Zielsetzung ist stets die Therapie der
10 Wahl. Allerdings liegt oft Inoperabilität vor; so sind z.B. von allen diagnostizierten Astrozytomen nur etwas mehr als 20% operabel, in den allermeisten Fällen ist nur eine Teilresektion möglich.

Die einzige Möglichkeit bleibt daher oftmals die radioaktive Bestrahlung, die
15 allerdings ebenfalls mit Nebenwirkungen verbunden ist und den Nachteil einer nur lokal anwendbaren Therapie hat. Die meisten Tumorherde haben einen unscharf begrenzten Rand, der auch mit Computertomographie (CT) oder Magnet-Resonanz-Therapie (MRT) nicht darstellbar ist, so dass zwangsweise ein beträchtlicher Anteil gesunden Gewebes in das zu
20 bestrahlende Areal einbezogen werden muss. Die Toleranz oder fehlende Widerstandsfähigkeit dieses gesunden Gewebes ist daher der limitierende Faktor. Da aber die lokalen Behandlungsmodalitäten immer aggressiver werden, ist von einer Zunahme der strahlungsbedingten Schäden auszugehen. Solche sind entweder 1. akute Reaktionen: Entwicklung eines
25 Ödems innerhalb weniger Stunden, begleitet von Kopfschmerzen, Übelkeit/ Erbrechen, Somnolenz, Fieber, Verschlechterung neurologischer Symptome; 2. frühe-verzögerte Reaktionen: wenige Wochen bis 4 Monate nach Bestrahlung aufgrund vorübergehender Entmyelinisierung oder strahlungsbedingter Änderung der Permeabilität der Kapillaren; äußert sich
30 in vorübergehender neurologischer Verschlechterung, Somnolenz sowie fokaler (fokal = von einem Herd ausgehend) Enzephalopathie, 3. späte Reaktionen: mehrere Monate bis Jahre nach der Behandlung. Diese sind

- 4 -

eigentlich die schwersten und äußern sich in Schlaganfällen, neuropsychologischen Störungen, Demenz, Atrophie der cerebralen Cortex (bei bis zu 39% der Patienten mit Ganzhirnbestrahlung).

- 5 Chemotherapien werden prinzipiell nur in Form einer adjuvanten Therapie angewendet, d.h. unmittelbar nach chirurgischer Entfernung des Tumors. Allerdings versagt bei Hirntumoren die Chemotherapie fast immer, weil die Blut-Hirn-Schranke - eine natürliche Barriere gegen Giftstoffe und Krankheitserreger - das Eindringen der meisten Arzneimittel ins Gehirn
10 verhindert. Es gibt zwar einige Medikamente (überwiegend aus der Substanzklasse der Nitrosoharnstoffe), die die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden vermögen, allerdings ist ihr Effekt höchst umstritten. Entsprechend ist es bis heute nicht gelungen, eine Chemo-Standardtherapie zu etablieren. Die WHO klassifiziert entsprechend Hirntumore als Tumoren,
15 die nicht oder nur äußerst marginal sensitiv gegenüber einer zytotoxischen Behandlung sind.

- Selbst die neuesten entwickelten Arzneimittel bedeuten keinen echten Fortschritt im Sinne neuer molekularer Therapieansätze. Das Zytostatikum
20 Carmustin, ein Nitrosoharnstoffderivat, wird in Form medikamenten- getränkter Plättchen bereits intraoperativ in die Tumorphöhle eingepflanzt, zeigt aber selbst dann nur einen moderaten bis fehlenden Effekt. Abgesehen davon, ist es nur für die operablen Fälle anwendbar. Ferner hat dieses Zytostatikum, wird es systemisch gegeben, wie alle bekannten Zytostatika
25 als nicht selektiv wirkendes Molekül einen schädigenden Einfluss auf die Normalzellen des Körpers, d.h. seine Anwendung geht mit entsprechenden unerwünschten Nebenwirkungen einher (wie z.B. Erbgutschädigung, pulmonale Toxizität, Myelosuppression u.a.). Dies trifft auch für andere, ab und zu für die Behandlung von Hirntumoren verwendeten Zytostatika wie
30 "Procarbazin", "Cyclophosphamid", "Vincristin" zu. In vielen Behandlungszentren werden daher Patienten mit Glioblastomen und

- 5 -

schlechten prognostischen Kriterien von vorneherein von einer Chemotherapie ausgeschlossen.

5 Aufgrund der prinzipiell fehlenden oder allenfalls moderaten Wirksamkeit der bekannten Zytostatika bei primären oder sekundären Hirntumoren kommt letztlich der Frage, ob zytotoxische Substanzen die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden vermögen oder nicht, rein akademischer Charakter zu (vgl. DeVita & al. 1997, S. 2041).

10 Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Arzneimittel zur Behandlung von Hirntumoren zu schaffen, welches die folgenden Vorteile aufweist:

- a) bessere Schrankengängigkeit des Medikamentes
- b) reproduzierbare pharmakodynamische Wirkung
- 15 c) therapeutische Wirksamkeit auch in der *ultima ratio*-Situation
- d) keine Organtoxizität
- e) Gewährleistung eines Maximums an Lebensqualität bei akzeptablen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)
- 20 f) vereinfachte Anwendung, möglichst ambulante Therapie
- g) uneingeschränkte Therapiedauer

Gelöst wird diese Aufgabe erfindungsgemäß durch die Verwendung von Edelfosin als Wirkstoff für ein Arzneimittel zur Behandlung von Hirntumoren.
25 Edelfosin kann dabei in der L-Form, der D-Form oder als Razemat eingesetzt werden.

Edelfosin hat zwei Vorteile, die seine Verwendbarkeit bei der Therapie von primären (d.h. von Hirnzellen ausgehenden) und sekundären (also von nicht
30 hirneigenen Körperzellen ausgehenden, aber im Hirn auftretenden) Hirntumoren als bestens geeignet erscheinen lassen.

- 6 -

Zum einen wirkt das Molekül strikt selektiv (vgl. Hickman 1992, Fig. 7). Nach Aufnahme in die Zellen entfaltet es seine zytostatische Wirkung nur auf die entarteten Zellen, während es in gesunden Zellen abgebaut wird (vgl. Magistrelli & al. 1994, Tab. 2). Diese Selektivität bedeutet zum einen, dass das Molekül weder mutagen (vgl. King & al. 1981), noch kanzerogen (vgl. Berdel & al. 1983; Berger & al. 1984), noch teratogen/embryotoxisch oder chromosenschädigend ist (vgl. Bauchinger & al. 1983). Die selektive Wirkung von Edelfosin hat auch zur Folge, dass sich die durch das Medikament verursachten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ganz deutlich in Schwere, Grad und Dauer von der der bekannten zytotoxischen Chemotherapeutika unterscheiden. Aufgrund dieser Eigenheit kann die Therapie mit Edelfosin problemlos ambulant durchgeführt werden.

Ein vor der Erfindung nicht gelöstes Problem bei der Behandlung von Krebs besteht in der begrenzten Dauer der Anwendung einer Therapie. Die Toxizität der heute verfügbaren Medikamente erlaubt zum einen eine Anwendung nur in Zyklen und zum anderen nur über eine begrenzte Zeit. Tumorzellen, denen die Information für den genetisch programmierten Zelltod (Apoptose) "verloren" gegangen ist, sind aber *de facto* unsterblich. Dazu kommt, dass die heute verwendeten medikamentösen Therapien entweder einen bestimmten Rezeptorstatus oder aber ein bestimmtes Stadium des Zellzyklus voraussetzen. Somit können während der ohnehin zeitlich begrenzten Therapiedauer nicht alle Zellen, sondern nur ein Teil davon effektiv angegangen werden.

Diese Probleme sind mit der Erfindung gelöst. Zum einen entfaltet das Molekül seine Wirkung nicht über Rezeptoren (vgl. Snyder & al. 1991); zum anderen ist seine Wirkung nicht vom Teilungsstadium einer Zelle abhängig, sondern wirkt über Enzyme, die in jeder Phase eines Zellzyklus aktiv sind und essentiell vorhanden sein müssen.

- 7 -

Aufgrund der nachgewiesenen Selektivität von Edelfosin kann das Medikament über einen praktisch unbegrenzten Zeitraum als Dauertherapie gegeben werden, so dass die Hirntumorzellen dauerhaft in ihrem Teilungsverhalten beeinflusst werden. Die längste bisher bekannte
5 Therapiedauer bei einem Hirntumorpatienten reicht inzwischen über 6 Jahre. Bei einer Gesamtdosis von ca. 640 g war der Patient bis zu seiner Pensionierung berufstätig und litt unter keinen nennenswerten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (vgl. Tabelle 1, Spalte "Pat." - dort Nr. 542). Edelfosin lässt sich leicht oral verabreichen, zweckmäßig in einem
10 trinkbaren Trägermittel gelöst. Vorzugsweise werden Trägermittel auf Wasserbasis verwendet, z.B. Suppen (insbesondere legierte Suppen), Bier, Eierlikör und sonstige übliche Getränke. Geeignet sind ferner Träger auf Milchbasis, wie Milch, Milchersatz, Joghurt, Kefir u.dgl.

15 Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass Edelfosin auch bei chemotherapie-resistenten Tumoren eingesetzt werden kann, da es einen völlig anderen Wirkungsmechanismus hat, der im Gegensatz zu den DNA-interaktiven Zytostatika primär an der Tumorzellmembran angreift und in die *signalling chain* der Zellen eingreift. Dadurch werden wichtige Enzyme, z.B.
20 Phospholipase C, Proteinkinase C gehemmt, wodurch sich die Krebszelle nicht mehr teilen kann. Ferner bewirkt Edelfosin die Re-Induktion der Apoptose (vgl. Mollinedo & al. 1993); solchermaßen beeinflusste Zellen verlieren ihren "Unsterblichkeitsstatus" als Krebszelle.

25 **Pharmakodynamische Wirkung und therapeutische Wirksamkeit *in vivo* am Menschen**

In Phase I-Studien wird nach Abschluss des tierexperimentelles Teils der Arzneimittelentwicklung die Verträglichkeit, Pharmakokinetik und
30 Pharmakodynamik eines Medikamentes am Menschen geprüft und untersucht (Prüfung von Resorption, Verteilung im Körper, Abbauprodukte, Ausscheidung). Dadurch erhaltene Ergebnisse lassen jedoch keinen Schluss

- 8 -

auf die therapeutische Wirksamkeit eines Medikamentes zu. Diese Aussage kann erst nach der Durchführung von Phase II-Studien gemacht werden.

Im Rahmen einer Phase II-Studie wurden die nachfolgend in Tabelle 1, mit
5 ihrem Status vor und nach Behandlung aufgeführten Patienten mit Edelfosin
behandelt. Wichtig ist dabei hervorzuheben, dass praktisch alle Patienten
vorbehandelt waren oder von vorneherein nicht behandelbar waren
(inoperable Tumoren). Alle Patienten wurden im Durchschnitt mit 300 mg
Edelfosin/Tag (Schwankungsbreite zwischen 50 - 600 mg) behandelt. Dazu
10 wurde das Lyophilisat in Wasser aufgelöst und in ein Trägermedium
gegeben, das mindestens 3 - 3,5 % Fettgehalt aufwies und/oder einen
vergleichbaren Anteil an Proteinen. Das Trägermedium-Wirkstoff-Gemisch
wird von Patient zu Patient verschieden in unterschiedlichen
Dosishöhen/Portion über den Tag verteilt getrunken. Die Applikation ist
15 demnach oral; die Behandlung erfolgt gänzlich ambulant, sofern nicht das
Krankheitsbild eine stationäre Aufnahme unumgänglich macht.

Tabelle 1

Ergebnisse einer klinischen Phase II-Studie mit Edelfosin

Status vor Therapiebeginn mit Edelfosin				Vorbehandlung			Status nach Therapiebeginn mit Edelfosin	
Pat.	Tumorart	Alter	KI%	OP	Rad	Chemo	Tumoraktivität	Überlebenszeit
738	Astrozytom	48	55	x	-	-	Progression	keine weitere Progression 495 Tage
863	Astrozytom	32	60	x	x	-	Progression	Progression 130 Tage
602	Astrozytom II	49	75	x	x	-	Progression	keine weitere Progression (klin.) 197 Tage
546	Astrozytom II	32	70	x	x	-	Progression	keine weitere Progression 753 Tage
146	Astrozytom II	53	55	x	-	-	Progression	keine weitere Progression (klin.) 98 Tage
807	Astrozytom II	36	60	-	x	-	Progression	keine weitere Progression (klin.) 169 Tage
144	Astrozytom II/III	36	80	2x	x	-	Progression	keine weitere Progression 412 Tage
681	Astrozytom III	57	75	2x	2x	-	Progression	Progression 138 Tage
671	Astrozytom III	40	100	x	x	-	Progression	keine weitere Progression 270 Tage
834	Astrozytom III	30	70	3x	-	-	Progression (klin.)	Progression 1769 Tage
576	Astrozytom III	34	70	2x	-	-	Progression	unklar 90 Tage
284	Ependymoblastom	34	60	9x	x	-	Progression	Progression 196 Tage
511	Glioblastom	28	50	3x	x	x	Progression	keine weitere Progression 619 Tage
746	Glioblastom	62	90	x	x	-	Progression	keine weitere Progression 188 Tage
692	Glioblastom	53	50	x	2x	-	Progression	Progression 92 Tage
247	Glioblastom	38	90	x	x	-	Progression	keine weitere Progression 2808 Tage
865	Glioblastom	55	60	2x	x	-	Progression (klin.)	keine weitere Progression 338 Tage
852	Glioblastom IV	48	80	2x	x	-	Progression	Progression 143 Tage
849	Glioblastom IV	22	20	-	x	-	Progression	keine weitere Progression (klin.) 266 Tage

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Status vor Therapiebeginn mit Edelfosin					Status nach Therapiebeginn mit Edelfosin				
Pat.	Tumorart	Alter	KI%	OP	Rad.	Chemo	Tumoraktivität	Therapieergebnis	Überlebenszeit
831	Glioblastom IV + Gliosarkom	58	80	x	x	-	Progression	keine weitere Progression	203 Tage
225	Glioblastom (ø Histol.)	50	85	-	x	x	Progression	keine weitere Progression (klin.)	372 Tage
207	Glioblastom (ø Histol.)	60	90	-	-	-	Progression	Progression	105 Tage
399	Glioblastoma multiforme	49	70	-	x	-	Progression	keine weitere Progression	301 Tage
390	Glioblastoma multiforme	60	70	2x	x	x	Porgression (klin.)	keine weitere Progression	270 Tage
598	Glioblastoma multiforme	21	60	2x	1x	6x	Progression	Progression	221 Tage
226	Glioblastoma multiforme	58	80	2x	x	3x	Progression	keine weitere Progression	242 Tage
214	Glioblastoma multiforme	53	80	2x	-	-	Progression	Progression	90 Tage
716	Glioblastoma multiforme	34	60	2x	x	-	Progression	Progression	140 Tage
514	Glioblastoma multiforme	23	80	x	2x	-	Progression	Progression/ klin. stabil	1165 Tage
147	Glioblastoma multiforme	67	90	x	x	-	Progression	keine weitere Progression	266 Tage
541	Glioblastoma multiforme	52	80	x	x	3x	Progression	keine weitere Progression (klin.)	198 Tage
2	Glioblastoma multiforme	68	80	x	x	-	Progression	keine weitere Progression	379 Tage
454	Glioblastoma multiforme	22	70	x	x	2x	Progression	keine weitere Progression	361 Tage
896	Gliosarkom	36	50	2x	x	-	Progression	keine weitere Progression	110 Tage
728	Oligoastrozytom II	47	55	x	x	-	Progression	keine weitere Progression (klin.)	270 Tage
241	Oligoastrozytom IV	49	70	x	x	-	Progression	keine weitere Progression	1602 Tage
612	Oligodendrogliom anaplastisch	33	60	x	x	-	Progression	keine weitere Progression	404 Tage
286	Oligodendrogliom anaplastisch	46	60	x	x	-	Progression	keine weitere Progression	193 Tage
327	Oligodendrogliom III	36	90	4x	x	-	Progression	keine weitere Progression	573 Tage
542	Oligodendrogliom III/ IV	54	90	x	x	x	Progression	keine weitere Progression	2141 Tage
894	Oligodendrogliom IV	37	35	-	x	x	Progression	keine weitere Progression	572 Tage

- 11 -

Nachfolgend werden die Angaben dieser Tabelle näher erläutert:

Verteilung nach Tumorart

	Astrozytome	N = 11 (26.8 %)
	Glioblastome incl. Gliosarkome	N = 20 (48.8 %)
5	Oligoastrozytome/ -dendrogliome	N = 7 (17.1 %)
	andere Tumoren/ unklare Histologie (aber hirneigene Tumoren)	N = 3 (7.3 %)

N = 41 (100 %)

10 (vgl. Tabelle 1, Spalte "Tumorart")

Alter

Die behandelten Patienten (N = 23 männlich, N = 18 weiblich) wiesen ein
 15 durchschnittliches Alter von 43.9 Jahren auf mit einem Minimum von 21
 Jahren und einem Maximum von 69 Jahren. Dabei waren N = 18 Patienten
 (rd. 44 %) jünger als 40 Jahre, N = 18 (rd. 44 %) zwischen 40 und 59
 Jahre alt und nur N = 5 Patienten (rd. 12 %) älter als 60 Jahre (vgl. Tabelle
 1, Spalte "Alter ").

20

Karnofsky-Index/ Allgemeinzustand (KI %)

Bei Patienten mit Hirntumoren ist der Karnofsky-Index als Maß für den
 klinischen Zustand oder Allgemeinzustand ein wichtiger prognostischer
 Faktor, der bereits über Behandlung oder Nicht-Behandlung mit Zytostatika
 25 entscheidet. Generell wird empfohlen, eine adjuvante (!) Chemotherapie erst
 ab einem Karnofsky-Index von ≥ 70 % anzuwenden (vgl. Bogdahn & al.
 1995). Der Allgemeinzustand wird üblicherweise nach der international
 verwendeten Karnofsky-Skala gemessen.

30 Der Karnofsky-Index lag im Durchschnitt bei den behandelten Edelfosin-
 Patienten bei 69.6 %, schwankte allerdings mit einer Streubreite von

- 12 -

20 - 100 % sehr stark. Immerhin wiesen N = 16 Patienten (rd. 39 %) einen Karnofsky-Index von < 70 % auf, N = 5 Patienten (rd. 12 %) gar einen Karnofsky-Index von ≤ 50 % (vgl. Tabelle 1, Spalte "KI%").

Hätte man sich an die allgemeine Regel gehalten, nur bei einem Karnofsky-Index ≥ 70 zu behandeln, so wären fast 39 % dieser Patienten mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von rd. 260 Tagen (vgl. Tabelle 1, Spalte "Überlebenszeit"), das sind immerhin mehr als 8 Monate, überhaupt nicht behandelt worden. Die Streubreite betrug dabei 90 - 619 Tage, wobei der maximale Überlebenszeitgewinn entsprechend bei > 20 Monaten lag.

10

Vorbehandlung

Anzahl und Dauer von Vorbehandlungen vor Therapiebeginn mit einem Medikament sind entscheidend für die Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit = Überlebenszeit und Überlebensqualität; die Überlebenszeit wird dabei stets von dem Zeitpunkt an gemessen, an dem die Therapie mit einem Medikament begonnen wird. Wieviel Zeit ab Diagnose bis zum Behandlungsbeginn verstrichen ist, spielt dabei zunächst keine unmittelbare Rolle. Sie ist aber dann zu beachten, wenn die Überlebenszeit einer ultima ratio-Therapie (wie hier Edelfosin) mit derjenigen von Therapien verglichen wird, die in aller Regel unmittelbar nach Diagnose begonnen werden (das ist der Fall für Chemotherapie- und Radiatio-Studien).

20

Das mit Edelfosin behandelte Patientenkollektiv war in rd. 85 % mehrfach vorbehandelt; d.h. es war mehr als eine Behandlungsart von den Möglichkeiten einer Operation, Bestrahlung oder Chemotherapie vor Beginn der Therapie mit Edelfosin bereits angewendet worden. Alternative Therapieverfahren (Mistel, Hyperthermie etc.) wurden nicht gewertet.

25

Aufgeschlüsselt nach Operation, Bestrahlung und Chemotherapie bedeutet dies, dass bei rd. 85 % der Patienten ein Rezidiv oder Resttumor nach erfolgloser Operation (auch mehrfacher) zur Aufnahme der Behandlung mit Edelfosin führte. Eine Bestrahlung (auch mehrfach) lag ebenfalls in rd. 85

30

- 13 -

% aller Patienten vor; eine Chemotherapie war bei rd. 22 % der Patienten angewandt worden, bevor die Therapie mit Edelfosin begonnen wurde.

Bei praktisch allen Patienten führte ein nach allen angewandten Therapien
5 weiterwachsender Tumor zur Therapie mit Edelfosin, d.h. der Tumor war
progredient (vgl. Tabelle 1, Spalte "Tumoraktivität"). Die Präzisierung
"klinische" Progression bedeutet hierbei, dass der Tumor aufgrund einer sich
verschlechternden klinischen Symptomatik (z.B. Zunahme von
Kopfschmerzen, Kopfdruck, Schwindel, Fallneigung, neurologische
10 Symptomatik allgem.) progredient war, eine vergleichende objektive
Aufnahme (z.B. CT) aber nicht vorlag.

Pharmakodynamische Wirkung (Therapieergebnis)

Die pharmakodynamische Wirkung, d.h. die Wirkung eines Medikamentes
15 direkt am Tumor, wird üblicherweise 2 Monate nach Beginn einer Therapie
gemessen. Je nach der Substanzklassen-Zugehörigkeit (also Zytostatikum,
Hormonpräparat, Immunomodulator etc.) wird diese pharmakodynamische
Wirkung unterschiedlich festgelegt. Edelfosin ist ein *phenotype modifier/*
biological response modifier und führt somit nicht direkt zur unmittelbaren
20 Abtötung einer Zelle, vielmehr zu einer Hemmung ihrer Teilung, zur Re-
Induktion der Apoptose und/ oder zur Ausdifferenzierung in eine "normale"
Zelle. Das Therapieziel ist entsprechend ein Tumorwachstumsstillstand (no
change).

25 Bei den behandelten Patienten mit einem Hirntumor zeigte sich in einem
hohen Prozentsatz eine Stabilisierung des Tumorgeschehens (siehe Tabelle
1, Spalte "Therapieergebnis").

Objektiv bewertet durch eine bildgebende Aufnahme nach 2 Monaten
30 Therapie zeigte sich bei rd. 56 % der behandelten Patienten ein
Tumorwachstumsstillstand (NC = no change). Bei weiteren rd. 14 % wurde
zwar keine objektive Aufnahme gemacht, zeigte sich aber aufgrund der

- 14 -

- klinischen Symptomatik eine Stabilisierung (cNC = clinical no change). Dies ist in einer Palliativsituation, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist, oftmals das einzige anzustrebende Therapieziel; auf eine rein palliative Behandlung muss sich aber ein Therapeut bei inoperablen, rezidierten oder metastasierten Tumoren ohnehin beschränken. Wird diese Linderung (Palliation) dazu noch unter weitgehend fehlenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (= Nebenwirkungen) erreicht, dann entspricht auch die klinische Stabilisierung einem echten therapeutischen Gewinn.
- 10 In rd. 24 % aller behandelten Patienten war der Tumor auch nach 2 Monaten noch progredient, wobei bei 2% insofern ein diskrepanter Befund vorlag, als sich klinisch eine Stabilisierung/Besserung eingestellt hatte, gleichwohl der Tumor nach bildgebenden Verfahren progredient war.
- 15 Im Rahmen von Phase-II-Studien wurden lege artis auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) untersucht. Das Ergebnis zeigt Tabelle 2:

Tabelle 2

Gradeinteilung	0	Grad 1			Grad 2			Grad 3			Grad 4			ø Be-	Ver-
Symptom		ja	?	nein	ja	?	nein	ja	?	nein	ja	?	nein	wert.	läufe
Appetit	123	4	5	4	1	2	1	2	2	4	-	-	1	1	150
Übelk./ Erbrech.	121	12	5	1	2	6	8	-	-	2	-	-	-	2	159
Diarrhoe	142	5	1	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	150
Obstipation	143	3	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150
Stomatitis	149	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	149
Fieber	142	-	-	1	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	150
Infektion	146	-	-	3	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	150
Dyspnoe	141	-	-	4	-	-	3	-	-	1	-	-	1	-	150
Allergie	151	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	151
Hautveränder.	145	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	148
Alopezie	125	-	1	3	-	-	1	-	-	3	-	-	16	-	149
ZNS-Toxizität	133	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	135
Periph. Neurop.	131	-	-	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	149
Herzinsuffizienz	150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150
Rhythmusstör.	145	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150
Hämaturie	149	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	149
Blutungen	148	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	150
Schmerzen	133	-	-	7	-	-	5	-	-	3	-	-	-	1	149

Auflistung der unter Therapie mit Edelfosin berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)

Grad 0 = keine Beschwerdemeldung
 Grad ./ ja = durch Edelfosin verursachte UAW
 Grad ./ ? = fraglich durch Edelfosin verursachte UAW
 Grad ./ nein = nicht durch Edelfosin verursachte UAW
 ø Bewert. = es wurde keine Bewertung eingetragen

Zur Bewertung der Schweregrad = Gradeinteilungen 1 - 4 (leicht bis schwer)

- 16 -

Erläuterung:

Die Gradeinteilung der Symptome, wie sie auf die Prüfbögen übertragen wurden, erfolgte nach der international verwendeten Einteilung der WHO.

- 5 Die Bewertung "ja" bedeutet, dass ein Symptom durch das Medikament verursacht wird. Die Bewertung "?" (fraglich) bedeutet, dass die Ursache für die Beschwerdemeldung unklar ist; die Bewertung "nein" bedeutet, dass das Symptom eindeutig durch die Krankheit und nicht durch das Medikament bedingt ist.

10

- Oftmals sind bestimmte Krankheitsbilder mit ganz bestimmten Symptomen verbunden, so dass eine eindeutige Bewertung der Ursache für ein Symptom nicht immer möglich ist. "Übelkeit/ Erbrechen" sind gerade bei primären Hirntumoren je nach Lokalisation des Tumors oft tumor-induziert und nicht medikamenten-induziert.
- 15

- Typisch für die durch die Therapie mit Edelfosin verursachten UAWs ist ihre kurze Dauer. UAWs treten oftmals in den ersten beiden Therapiemonaten auf und klingen dann gänzlich wieder ab. In jedem Fall aber sind die beobachteten Symptome innerhalb kürzester Zeit (Stunden) reversibel. Besonders hervorzuheben aber ist, dass alle gemeldeten UAWs stets ohne pathologisches Korrelat sind. So wiesen z.B. entsprechende Untersuchungen der Speiseröhre und des Magens (Ösophagoskopie, Gastroskopie) bei Patienten, die unter Therapie mit Edelfosin unter Übelkeit/ Erbrechen ("Magendruck") gelitten hatten, keinerlei pathologische Befunde auf. Viele Patienten erfahren durch die Therapie überhaupt keine UAWs. Pat. Nr. 542 litt während der fast 6 Jahre dauernden Einnahme von Edelfosin unter keinerlei UAWs, während Pat. Nr. 247 unter Therapie über Übelkeit/ Appetitmangel" klagte, dies allerdings noch heute, d.h. viele Jahre nach Beendigung der Therapie (überlebt mittlerweile im 8. Jahr) tut.
- 20
- 25
- 30

- 17 -

Eine kumulative Toxizität tritt definitiv auch nach mehreren Jahren ununterbrochener Therapie nicht auf und ist aufgrund des selektiven Wirkmechanismus auch nicht zu erwarten.

- 5 Damit ist im Gegensatz zu einer nur stationär durchführbaren Behandlung bekannter Art durch die erfindungsgemäße Therapie mit Edelfosin ein Höchstmaß an Lebensqualität gewährleistet.

Therapeutische Wirksamkeit

- 10 Die therapeutische Wirksamkeit wird vor allem in Form von Überlebensqualität und Überlebenszeit gemessen. Es ist heute unumstritten, dass die Messung einer pharmakodynamischen Wirkung allein (komplette Remission/ partielle Remission/ no change) zwar innerhalb von Therapiestudien wichtig ist, aber für den Patienten per se keinen Wert zu
- 15 haben braucht. Dies trifft ganz besonders für die Palliativsituation zu, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Eine mögliche Therapiewirkung muss dann besonders sorgfältig in Relation zu den Nebenwirkungen einer Behandlung gesetzt werden, denn bei der palliativen Therapie haben die Nebenwirkungen eines Medikamentes ein ungleich größeres Gewicht als bei
- 20 der kurativen Therapie. Ziel der Palliation ist fraglos auch das Anstreben einer Verlängerung der Überlebenszeit und/ oder die Verbesserung der Lebensqualität, idealerweise die Kombination von beidem.

- Die Überlebenszeit wird ab Therapiebeginn mit einem Medikament
- 25 gemessen. Die Daten der *state of the art*-Überlebenszeiten, wie sie für die Behandlung von Hirntumoren in der Literatur angegeben werden, basieren in aller Regel auf der Behandlung von Patienten entweder adjuvant, also unmittelbar nach operativer Entfernung eines Tumors, oder aber auf einer Behandlung direkt nach Diagnosestellung.

30

Die mit Edelfosin behandelten Patienten wiesen alle eine mehr oder weniger lange Anamnese auf, d.h. sie waren größtenteils mehrfach vorbehandelt.

- 18 -

Bereits insofern ist ein Vergleich der in Tabelle 1 angegebenen Überlebensdaten (vgl. Tabelle 1, Spalte "Überlebenszeit") mit Literaturdaten sehr schwierig oder schlicht nicht möglich. Die in Tabelle 1 präsentierten Daten entsprechen vielmehr einer *ultima ratio*-Therapiesituation mit einer
5 entsprechend durch die Vorbehandlung bereits verkürzten Überlebenszeit.

Ein Vergleich ist auch deswegen schwierig, weil für die vorliegende Studie nicht das üblicherweise hochselektierte Patientengut, wie es regelmäßig für klinische Studien rekrutiert wird, herangezogen wurde. Behandelt wurde
10 vielmehr jeder Patient, bei dem schulmedizinische Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft waren, aber weiterhin Therapiebedarf vorlag.

Die durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß es keine Rolle spielt, ob die im Hirn lokalisierten Metastasen von soliden Tumoren (z.B.
15 Lungenkarzinome, Mammakarzinome, colorektale Karzinome etc.) stammen oder von nicht-soliden Tumoren (z.B. Lymphome, Leukämien etc.). Es sei nur am Rande erwähnt, dass Patienten mit Hirnmetastasen, z.B. ausgehend von einem nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, in der Regel noch 6 Monate Überlebenszeit haben und Hirnmetastasen üblicherweise als
20 Ausschlusskriterium für Chemotherapie-Studien gelten.

Quellen

- Bauchinger, M. & al. (1983)*. Cytogenetic effects of an alkyl-lysophospholipid derivative in human peripheral lymphocytes exposed in vitro and in vivo. *Mutation Research* 121: 225 ff.
- 5 *Berdel, W.E. & al. (1983)*. Experimental chemotherapy of radiation injury with synthetic lysophospholipid analogs in mice. *Radiation Research* 94: 166 ff.
- Berdel, W.E. & al. (1984)*. Cytotoxic effects of alkyl-lysophospholipids in human brain tumor cells. *Oncology* 41: 140 ff.
- Berger, M.R. & al. (1984)*. Influence of the alkyl-lysophospholipid ET 18 OCH₃ on
- 10 *methylnitrosourea-induced rat mammary carcinomas*. *Oncology* 41: 109 ff.
- Berens, M. & al. 1993*. Effects of structural modifications of ether lipids on antiproliferative activity against human glioma cell lines. *Anticancer Research* 13: 401 ff.
- Bogdahn, U. & al. (1995)*. Kapitel V-2.19 Maligne Gliome. In: Zeller, W.J. & H. zur
- 15 *Hausen (Hrsg.)*. *Onkologie*. Ecomed Verlag, Landsberg.
- Carmustin*. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemäß aktueller Fachinformation.
- DeVita, V.T. & al. (1997)*. *Cancer - Principles & Practice of Oncology*. Chapt. 42, Neoplasms of the Central Nervous System. 5th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, New York.
- 20 *Engebraaten, O. & al. (1991)*. Effect of alkyllysophospholipid on glioblastoma cell invasion into fetal rat brain tissue in vitro. *Cancer Research* 51: 1713 ff.
- Hickman, J.A. (1992)*. Membrane and Signal Transduction Targets. In: Workman, P. (Ed.), *New Approaches in Cancer Pharmacology: Drug Design and Development*. Springer Verlag, Berlin.
- 25 *King, M. & al. (1981)*. Failure to detect mutagenic effects of anti-tumor alkyl-lysophospholipids. *Canc. Lett.* 12: 217 ff.
- Magistrelli, A. & al. (1994)*. Fate of 1-*O*-octadecyl-2-*O*-methyl-*rac*-glycero-3-phosphocholine (ET18-OMe) in malignant cells, normal cells, and isolated and perfused rat liver. *Drug Metabolism and Disposition* 23(1): 113 ff.
- 30 *Mollinedo, F. & al. (1993)*. Early and selective induction of apoptosis in human leukemic cells by the alkyl-lysophospholipid ET-18-OCH₃. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 192 (2): 603 ff.

- 20 -

- Snyder, F. & al. (1991).* Membrane-targeted biochemical effects and the role of cellular differentiation in the selective antitumor actions of alkylmethoxyglycerophosphocholine. In: Honn, K.V. (eds). Eicosanoids and other bioactive lipids in cancer and radiation injury. Kluwer Acad. Publ., Boston/ Dodrecht/ London.
- 5 *WHO (1994).* Essential drugs for cancer chemotherapy. Bulletin of the World Health Organization 72(5): 693 ff.

- 21 -

Ansprüche

1. Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-phosphocholin (Edelfosin) zur
5 Behandlung von Hirntumoren.
2. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
Hirntumoren,
dadurch gekennzeichnet,
10 daß man als Wirkstoff 1-Octadecyl-2-methyl-sn-glycero-3-
phosphocholin verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
15 daß man den Wirkstoff in eine zur oralen Verabreichung in einem
flüssigen Trägermittel geeignete Form bringt.
4. Verfahren zur Behandlung von Hirntumoren,
dadurch gekennzeichnet,
20 daß man einem einer solchen Behandlung bedürftigen Person oder
Säugetier eine pharmakologisch wirksame Menge an 1-Octadecyl-2-
methyl-sn-glycero-3-phosphocholin verabreicht.
5. Verfahren nach Anspruch 4,
25 dadurch gekennzeichnet,
daß man den Wirkstoff in einem flüssigen trinkbaren Trägermaterial
auflöst.
6. Verfahren nach Anspruch 5,
30 dadurch gekennzeichnet,
daß man ein flüssiges Trägermaterial das mindestens 3 Gew.-% Fett
oder/und Protein enthält, verwendet.

- 22 -

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß man als Trägermaterial ein Wasserbasisgetränk, insbesondere Milch
verwendet.

5

8. Verfahren nach Anspruch 2 oder 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß man die Wirkstoffmenge auf eine Tagesdosis von 50 bis 600 mg
pro Person portioniert.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/EP 99/03241

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZELLER W J ET AL: "Interstitial chemotherapy of experimental gliomas." CANCER TREATMENT REVIEWS, (1990 SEP) 17 (2-3) 183-9. , XP002116962 abstract; figure 2 page 185, paragraph 1 -page 186, paragraph 1	1-8
X	ENGEBRAATEN, OLAV ET AL: "Effect of alkyl-lysophospholipid on glioblastoma cell invasion into fetal rat brain tissue in vitro" CANCER RES. (1991), 51(6), 1713-19 , XP002116963 abstract page 1714, column 2, paragraph 6 -page 1718, column 2, paragraph 3; figures 1-3,5-9	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 September 1999

Date of mailing of the international search report

12/10/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC1/EP 99/03241

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxicity of alkyl-lysophospholipid derivatives and low-alkyl-cleavage enzyme activities in rat brain tumor cells" CANCER RES. (1983), 43(2), 541-5 , XP002116964 abstract ----	1-8
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxic effects of alkyl-lysophospholipids in human brain tumor cells" ONCOLOGY (1984), 41(2), 140-5 , XP002116965 abstract ----	1-8
X	UNGER, CLEMENS ET AL: "Blood- brain barrier and penetration of cytostatics" KLIN. WOCHENSCHR. (1985), 63(12), 565-71 , XP002116966 abstract page 567, column 2, paragraph 4 -page 569, column 1, paragraph 1 -----	1-8

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 99/03241

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/66

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	ZELLER W J ET AL: "Interstitial chemotherapy of experimental gliomas." CANCER TREATMENT REVIEWS, (1990 SEP) 17 (2-3) 183-9. , XP002116962 Zusammenfassung; Abbildung 2 Seite 185, Absatz 1 -Seite 186, Absatz 1 ---	1-8
X	ENGBRAATEN, OLAV ET AL: "Effect of alkyl-lysophospholipid on glioblastoma cell invasion into fetal rat brain tissue in vitro" CANCER RES. (1991), 51(6), 1713-19 , XP002116963 Zusammenfassung Seite 1714, Spalte 2, Absatz 6 -Seite 1718, Spalte 2, Absatz 3; Abbildungen 1-3,5-9 --- -/-	1-8



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. September 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12/10/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

A. Jakobs

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC/EP 99/03241

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxicity of alkyl-lysophospholipid derivatives and low-alkyl-cleavage enzyme activities in rat brain tumor cells" CANCER RES. (1983), 43(2), 541-5 , XP002116964 Zusammenfassung ---	1-8
X	BERDEL, WOLFGANG E. ET AL: "Cytotoxic effects of alkyl-lysophospholipids in human brain tumor cells" ONCOLOGY (1984), 41(2), 140-5 , XP002116965 Zusammenfassung ---	1-8
X	UNGER, CLEMENS ET AL: "Blood- brain barrier and penetration of cytostatics" KLIN. WOCHENSCHR. (1985), 63(12), 565-71 , XP002116966 Zusammenfassung Seite 567, Spalte 2, Absatz 4 -Seite 569, Spalte 1, Absatz 1 -----	1-8

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.